

정신분열병 환자에서 52주간의 Aripiprazole 치료가 사회적 기능에 미치는 영향

박혜윤¹ · 김도훈² · 김영훈³ · 김재진⁴ · 김종훈⁵ · 김찬형⁶ ·
김철웅⁷ · 이상열⁸ · 이선우⁹ · 이상익¹⁰ · 이양현¹¹ · 권준수¹

서울대학교 의과대학 정신과학교실,¹ 한림대학교 의과대학 춘천성심병원 정신과학교실,²
인제대학교 의과대학 부산백병원 정신과학교실,³ 연세대학교 의과대학 세브란스정신건강병원 정신과학교실,⁴
가천의과대학교 길병원 정신과학교실,⁵ 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 정신과학교실,⁶
인하대학교 의과대학 정신과학교실,⁷ 원광대학교 의과대학 정신과학교실,⁸
충남대학교 의과대학 정신과학교실,⁹ 충북대학교 의과대학 정신과학교실,¹⁰
경북대학교 의과대학 정신과학교실¹¹

ABSTRACT

Effect of Long-Term Aripiprazole Therapy on Social Functioning in Korean Patients with Schizophrenia : A 52-Week, Prospective, Open-Label Study

Hye Yoon Park, MD,¹ Do Hoon Kim, MD, PhD,² Young Hoon Kim, MD, PhD,³
Jae-Jin Kim, MD, PhD,⁴ Jong-Hoon Kim, MD, PhD,⁵ Chan Hyung Kim, MD, PhD,⁶
Chul Eung Kim, MD, PhD,⁷ Sang Yeol Lee, MD, PhD,⁸ Sun Woo Lee, MD, PhD,⁹
Sang Ick Lee, MD, PhD,¹⁰ Yanghyun Lee, MD¹¹ and Jun Soo Kwon, MD, PhD¹

¹Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul,

²Department of Psychiatry, Hallym University, College of Medicine Chuncheon Sacred Heart Hospital, Chuncheon,

³Department of Psychiatry, Inje University College of Medicine, Busan Paik Hospital, Busan,

⁴Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Severance Mental Health Hospital, Seoul,

⁵Department of Psychiatry, Gachon University Gil Hospital, Incheon,

⁶Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Yongdong Severance Hospital, Seoul,

⁷Department of Psychiatry, Inha University College of Medicine, Incheon,

⁸Department of Psychiatry, Wonkwang University College of Medicine, Iksan,

⁹Department of Psychiatry, Chungnam National University, College of Medicine, Daejeon,

¹⁰Department of Psychiatry, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju,

¹¹Department of Psychiatry, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Objective : We examined the effect of long-term aripiprazole therapy on social functioning in Korean patients with schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder. **Methods :** In this 52-week open-label, multicenter, single-arm study, 300 Korean patients with schizophrenia were treated with aripiprazole 10–30 mg/day

접수일 : 2008년 7월 8일 / 수정일 : 2008년 8월 19일 / 게재확정일 : 2008년 8월 25일

This study was supported by Korea Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. (Seoul, Korea)

교신저자 : 권준수, 110-744 서울 종로구 대학로 101 서울대학교 의과대학 정신과학교실

전화 : (02) 2072-2972 · 전송 : (02) 747-9063 · E-mail : kwonjs@plaza.snu.ac.kr

after administration of 15 mg/day during the first 2 weeks. The primary efficacy measure was the Korean-Social Functioning Scale (SFS-K), and the secondary efficacy measures were the Emotion Assessment, and the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) score and the Clinical Global Impression - Severity of Illness (CGI-S) to investigate for correlation between social functioning and clinical symptoms. **Results** : At week 52, there were significant improvements in all the areas of the SFS-K. There was generally no difference in the change of social functioning between patients in the first episode and patients having previous episodes. Significant improvements were also observed in negative emotion and emotional control. Statistically significant correlation between the SFS-K and the PANSS score was observed at week 52. **Conclusion** : The present study showed that long-term treatment with aripiprazole contributed to significant improvement in social functioning in patients with schizophrenia in the long-term treatment. This improvement of social functioning was modestly associated with clinical improvement of symptoms. The results suggest that long-term aripiprazole therapy could be effective not only in treating clinical symptoms, but also in improving social functioning in patients with schizophrenia-spectrum disorder. (Korean J Psychopharmacol 2008;19(5):256-265)

KEY WORDS : Aripiprazole · Schizophrenia · Social functioning · Long-term therapy.

서론

사회적 기능의 장애는 정신분열병의 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV(DSM-IV)¹⁾ 진단 기준에 해당하는 중요한 증상일 뿐만 아니라, 정신분열병 환자의 회복과 삶의 질의 핵심적인 요소로 알려져 있다.²⁾ 사회적 기능은 단순히 정신분열병의 증상뿐만 아니라 여러 가지 요소에 의해 복합적으로 결정된다. 사회적 기능의 장애는 환자의 정신분열병 증상에 앞서서 나타나는 경우가 흔하고, 증상이 호전된다고 해서 반드시 사회적 기능 또한 좋아지는 것도 아니며, 증상이 관해된 이후에도 상당기간 지속되는 경우도 있다.³⁾ 기존의 연구들을 살펴보면, 환자 증상의 양상과 중증도,²⁾ 유병기간, 발병 이전의 기능 상태,³⁾ 인지기능,^{4,5)} 사회적 변수⁶⁾ 등이 사회적 기능에 영향을 미친다고 알려져 있다.

하지만 현재까지의 약물치료 전략은 환자의 증상 호전, 특히 그 중에서도 양성증상의 감소에만 주로 관심을 두어 왔다. 상대적으로 음성증상의 호전이나 장기적인 사회적 기능의 향상에 관해서는 연구가 부족한 상태로 몇몇 항정신병약물에 대해서 보고가 되어 있지만 상대적으로 수가 적고, 아직까지는 일관되지 않은 결과를 보이고 있다.⁷⁻⁹⁾ 그러나 최근 들어 정신분열병 치료의 목표가 단순한 증상의 호전에서 환자의 사회적 기능이나 삶의 질, 더 나아가 주관적인 행복감 등으로 확대되고 있는 추세이다.⁷⁾

aripiprazole은 세로토닌-도파민 길항제인 제2세대 비정형 항정신병약물과는 달리 도파민 부분 효현제(dopamine partial agonist)¹⁰⁾로 작동하면서 도파민계 안정화 효과(dopamine system stabilizing effect)¹¹⁾를 보이는 새로운 항정신병약물이다. 도파민이 과잉된 상황에서는 길항적 작용을 하고, 도파민이 부족한 상황에서는 부분적으로 효현적 작용을 하여 도파민계를 안정화시킨다.¹⁰⁻¹³⁾ 이와 함께 serotonin 5-HT_{1A} 수용체에 대해 높은 친화성을 보이는 부분적 효현제로 작용하기 때문에 음성증상과 인지기능, 우울감 등에, serotonin 5-HT_{2A} 수용체에 대한 길항적 작용으로 음성증상과 추체외로 증상에 긍정적인 효과를 보일 것으로 기대하고 있다.¹⁴⁾ 또한 추체외로 증상의 출현율이 낮고, 진정작용과 체중 증가 등 대사이상이 적으며, 항콜린작용으로 인한 인지기능의 저하도 적으리라 예상되기 때문에 약에 대한 순응도도 호전될 것이라고 추정할 수 있다.¹⁴⁾ 이러한 점들을 총체적으로 고려해 볼 때, aripiprazole의 장기적인 투여는 환자의 증상 감소뿐만 아니라, 사회적 기능을 증진시키는 역할을 할 것이라 기대된다.

현재까지의 aripiprazole과 관련된 연구에서 단기적, 장기적 사용으로 양성증상 및 음성증상이 호전되는 결과들이 점차 축적되고 있다.¹⁵⁻¹⁷⁾ Kane 등¹⁵⁾은 4주간 aripiprazole과 haloperidol, 위약군을 비교하여, aripiprazole이 위약군보다 우수하고 haloperidol과는 급성기 치료에서 비슷한 효과를 나타내고, 추체외로 증상이나 prolactin 상

승 등에서는 haloperidol보다 내약성이 낮다고 보고하였다. Kasper 등¹⁶⁾은 52주간 aripiprazole과 haloperidol 치료를 비교한 연구에서 aripiprazole이 haloperidol보다 음성증상의 호전과 추체외로 증상, 체중 등의 면에서 우수한 효과를 보였다고 보고하였다. Kern 등¹⁸⁾은 26주간 olanzapine과 비교한 개방형 연구에서 aripiprazole 치료가 인지기능 호전에 미치는 효과가 olanzapine과 비슷하고, 특히 언어 학습(verbal learning) 영역에서는 aripiprazole이 더 우수한 호전을 보였다고 발표하였다. 하지만 본 저자가 검토한 바에 따르면, 아직까지 임상 증상이 아닌 사회적 기능 척도를 가지고 aripiprazole의 효과를 규명한 연구는 없었다.

본 연구는 aripiprazole을 정신분열병 환자에게 52주간 투여하여 치료 효과를 검증하는 전향적, 개방형 연구인 Acute Psychosis Treatment in the Long Term, Unitary Group Study(이하 APLUS) 연구^{19,20)}의 일환으로 시행되었다. 이 중 8주간의 급성기 치료에서는 양성 및 음성증후군 척도(the Positive and Negative Symptom Scale, 이하 PANSS) 점수와 임상총괄평가-심각도(the Clinical Global Impression-Severity of Illness, 이하 CGI-S) 점수에서 첫 주부터 유의한 감소를 나타내었고 양성증상뿐만 아니라 음성증상에서도 호전을 보였고,¹⁹⁾ 52주간의 연구에서도 그 효과가 지속되었다.²⁰⁾ 본 논문에서는 aripiprazole의 장기 치료가 사회적 기능 및 정서 기능에 미치는 영향에 대해 검토하려 한다. 또한, 첫 삽화로 이전에 항정신증 약물의 사용 경험이 없는 환자군('초발군')과 이전에 항정신증 약물의 사용 경험이 있으며 1회 이상의 증상 악화 병력이 있는 환자군('재발군')에서 aripiprazole 사용에 따른 사회적 기능의 호전 양상에 차이가 있는지에 대해서도 알아보려 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

본 연구는 30개 병원에서 52주간 시행된, 대조군 없이 aripiprazole을 단독 투여한 전향적, 대기관 임상시험²⁰⁾으로, 연구 대상은 DSM-IV 진단기준¹⁾에 의해 정신분열병, 정신분열형 장애, 또는 분열정동장애 등으로 진단받은 18세에서 65세 사이의 남녀로, 연구 참여 당시 PANSS 전

체 점수가 적어도 60점 이상이며, 동시에 4개의 양성증상(hallucinatory behavior, delusion, conceptual disorganization and suspiciousness/persecution) 중 적어도 2개 항목에서 평가 점수가 4점 이상인 경우로 제한했다.

배제 대상은 폭력이나 자해 및 자살 등의 위험성이 있거나 과거력상 신경과적 질환 그리고 위 세 정신질환 외 물질 남용을 포함하는 다른 정신질환과 다른 신체질환이 있는 경우, 임신이나 수유 중인 경우로 정하였다.

본 연구는 각 기관의 임상연구위원회로부터 연구 승인을 받았으며 대상 환자에게는 미리 연구의 의의와 목적에 대해 충분히 설명하고 동의서를 받았다.

2. 방 법

연구 시작 이전에 약물치료를 받아오던 환자들의 경우는 이전에 복용했던 항정신병약물을 최소 5일 이상 중단하였다. aripiprazole 15mg/day를 시작 용량으로 하여 최소 2주 이상 용량의 변화 없이 유지하고, 이후에는 임상 의사의 판단에 따라 aripiprazole 10~30 mg/day의 범위에서 투약용량을 조절하였다. 치료 초기(aripiprazole 투여 시작 시점부터 8주 사이)에 carbamazepine, valproic acid, lithium의 병용 사용은 금지하였다. 이후에는 임상 의사의 판단에 따라 병용약물로 허용하였고, 연구 기간 동안 사용한 모든 병용약물은 병록기록지에 기록하였다.

3. 평 가

평가 시점은 연구 등록 시점(기저평가), aripiprazole을 투여한 후 26주와 52주로 하여, 다음에 제시한 평가 척도에 대하여 총 3회의 평가를 시행하였다. 단, 재발군인 경우 기존의 항정신병약물을 중단한 지 최소한 5일이 지났을 때를 기준으로 연구 등록 시점으로 하였다.

1) 한국판 사회적 기능 척도(The Korean-Social Functioning Scale, 이하 SFS-K)

사회적 기능 척도는 정신분열병 환자들의 사회적 기능을 평가하기 위해 Birchwood 등²¹⁾이 설계한 신뢰성 있는 척도로, 일반인보다 대체적으로 기능이 저하된 정신분열병 환자의 사회적 기능을 가능한 한 문항작성자의 주관적인 판단을 피하고 객관적으로 평가하도록 고안되었

다.²¹⁻²³⁾ SFS-K는 철퇴/사회적 연대, 대인 의사소통, 독립성-수행도, 독립성-능력, 레크리에이션, 친사회성, 고용/직업 등의 일곱 가지 항목으로 구성되어 있다.

문항지는 두 부로 구성되는데, 개인용은 적용되는 대상이 직접 작성해야 하며, 친지용은 대상자의 친족이나 일상생활에서 대상자와 접촉하는 자가 작성해야 한다. 각 부분의 원점수를 합하여 전체적인 사회적 기능 점수를 얻게 된다.

2) 정서 평가(The emotion assessment)

정서 평가는 자가 보고식 평가 문항을 통하여 긍정 정서와 부정 정서, 정서 평가, 정서 조절의 네 항목에 대해서 실시되었다.

(1) 긍정 정서와 부정 정서(Positive emotion and Negative emotion)

정서 상태의 내용을 파악하기 위해 고안된 Positive and Negative Affect Schedule(PANAS)^{24,25)}을 사용하였다. PANAS는 긍정 및 부정 정서를 평가하기 위해 각각 10가지의 척도로 구성되어 있다. 부정 정서 중 세부 항목은 간이정신진단검사(Symptom Checklist-90-Revision(SCL-90-R))^{26,27)} 중 불안, 우울, 분노 항목을 사용하였다.

(2) 정서 평가(Emotional recognition)

개인의 감정 지능(emotional intelligence)을 3가지 요소로 나누어 평가하는 Trait Meta-Mood Scale(T-MMS)^{28,29)} 중 정서에 대한 인식(clarity of the awareness of one's mood)와 정서에 대한 주의(attention to one's mood)에 관한 평가 문항을 사용하였다.

(3) 정서 조절(Emotional control)

TMMS 중 정서 개선(mood repair), Emotional Control Questionnaire^{30,31)}를 활용하여 정서적 통제와 공격성 통제 평가 점수를 구하였다.

3) 증상 평가

정신분열병의 증상은 각 시점마다 PANSS와 CGI-S로 측정하였다.²⁰⁾ PANSS는 세부항목으로 양성증상, 음

성증상, 일반증상의 세 항목이 있으며, 각 항목 점수 및 전체 총점을 구하였다.

4. 자료 분석

52주간의 연구 결과 분석에서 last observation carried forward analysis로 사회적 기능 및 증상의 호전도를 평가하였다. 사회적 기능 점수, 정서 평가, PANSS 전체 점수와 양성증상 및 음성증상 척도 점수와 CGI-S 점수 등 상기 평가 변수들이 정규 분포를 따르지 않았기 때문에,²⁰⁾ 연구 등록 시점과 26주, 52주 평가 시점에서 각 변수들의 변화를 Wilcoxon rank sum test를 통해 분석하였다. 초발군과 재발군 사이의 사회적 기능과 정서 평가 변수의 변화는 Wilcoxon signed rank test를 사용하여 분석하였다. 또한 사회적 기능과 임상 증상과의 관계를 보기 위해서 52주에서 사회적 기능 점수와 PANSS 전체 점수 및 하위 항목 점수, CGI-S 점수의 연관성을 Pearson 상관 분석으로 검증하였다. 모든 검증에서 통계적 유의 수준은 $p < 0.05$ 에서 양측 검정으로 하였으며, SAS, version 9.1 (Institute, Cary, NC, USA)을 사용하여 통계 처리하였다.

결 과

1. 기본 인구학적 변인

본 연구^{19,20)}에는 총 300명이 참여하였고, 남성이 132명, 여성이 168명이었다. 이 중 273명(91.0%)이 정신분열병, 16명(5.3%)이 정신분열형 장애, 11명(3.7%)이 분열정동장애로 진단받았다. 초발군은 106명(35.3%)이고, 재발군은 194명(64.7%)이었다. 재발군의 이환 기간은 평균 95.26개월(표준편차 81.36개월)이었다. 연구 등록 시점에 측정한 PANSS 총점은 평균 96.35점(표준편차 20.15점), CGI-S 점수는 평균 5.10점(표준편차 1.01점) 사회적 기능 척도의 총점은 평균 89.42점(표준편차 31.69점)이었다. 피험자의 인구학적, 임상적 특징에 관한 표는 APLUS 52주간 치료반응에 관한 연구에 기술되어 있다.²⁰⁾

300명의 피험자 중에서 26주까지 102명, 52주까지 55명(18.3%)이 연구에 참여하였다. 투약된 aripiprazole 평균 용량은 20.20 mg/day였다. 중도에 연구를 중단한 피험자 245명 중 추적 관찰의 실패(80명), 약물 유효성

의 부족(44명), 동의 철회(24명), 이상 반응(10명), 임상시험계획서 위반(6명) 등의 사유로 탈락되었다.²⁰⁾

2. 치료적 효과

1) 사회적 기능 척도(SFS-K)의 변화

Aripiprazole을 투여한 후 52주째 측정된 친지용 사회적 기능 척도에서 사회적 기능 총점($p<0.01$), 철퇴/사회적 연대($p<0.01$), 대인 의사소통($p=0.02$), 독립성-수행도($p=0.02$), 독립성-능력($p<0.01$), 레크리에이션($p<0.01$), 친사회성($p<0.01$), 고용/직업($p<0.01$) 등 모든 항목에서 연구 시작 시점보다 유의미한 호전을 보였다(표 1). 26주째에서는 대인 의사소통, 레크리에이션, 고용/직업 항

목을 제외한 항목들에서 모두 유의미한 호전을 보였고, 52주째에는 26주째보다 모든 항목에서 점수가 상승하였다. 환자용 사회적 기능 척도에서는 철퇴/사회적 연대 항목에서만 26주($p=0.04$), 52주($p<0.01$)에 유의미한 호전을 보였다. 연구 시작 시점에는 친지용 척도의 점수(총점의 평균값= 89.42 ± 31.69)가 환자용(총점의 평균값= 106.8 ± 29.25)보다 낮았으나 치료 시작 후에는 친지용 척도의 점수가 더 많이 상승하였다(52주 친지용 총점의 평균값= 103.1 ± 36.48 , 환자용 총점의 평균값= 112.3 ± 30.91).

초발군과 재발군으로 나누어 연구 시작 시점부터 SFS-K의 평균 변화량을 비교했을 때(표 2), 26주째 환자용 독립성-능력 항목 척도(초발군의 평균값= 31.04 , 재발군

Table 1. The mean change of the self-reported version and the informant-reported version of the Korean-Social Functioning Scale scores over 52 weeks of aripiprazole treatment (last observation carried forward)

Items	Visit	Self-reported			Informant-reported		
		N	Mean \pm SD	p-value	N	Mean \pm SD	p-value
Total	Baseline	215	106.8 \pm 29.25		178	89.42 \pm 31.69	
	26 weeks	76	106.8 \pm 30.27	0.99	61	96.75 \pm 32.97	<0.01**
	52 weeks	79	112.3 \pm 30.91	0.33	64	103.1 \pm 36.48	<0.01**
Social engagement/ Withdrawal	Baseline	224	9.25 \pm 2.82		192	8.19 \pm 3.14	
	26 weeks	78	10.08 \pm 2.56	0.04*	68	9.49 \pm 2.77	<0.01**
	52 weeks	80	10.55 \pm 2.53	<0.01**	70	10.10 \pm 3.07	<0.01**
Interpersonal behavior	Baseline	224	5.97 \pm 2.32		191	5.07 \pm 2.36	
	26 weeks	78	6.04 \pm 2.58	0.99	68	5.32 \pm 2.48	0.38
	52 weeks	80	6.29 \pm 2.30	0.28	70	5.79 \pm 2.50	0.02*
Independence- performance	Baseline	223	22.83 \pm 8.00		189	20.39 \pm 9.13	
	26 weeks	78	22.13 \pm 9.07	0.68	67	21.15 \pm 9.56	0.02*
	52 weeks	80	23.18 \pm 8.96	0.60	69	21.64 \pm 10.79	0.02*
Independence- competence	Baseline	224	31.92 \pm 7.31		189	27.38 \pm 8.84	
	26 weeks	78	31.65 \pm 8.56	0.98	67	29.81 \pm 8.35	0.02*
	52 weeks	80	32.05 \pm 8.47	0.85	69	30.59 \pm 8.81	<0.01**
Recreation	Baseline	222	16.59 \pm 7.49		186	13.12 \pm 6.68	
	26 weeks	78	15.85 \pm 7.58	0.19	67	13.52 \pm 7.30	0.05
	52 weeks	80	16.93 \pm 8.45	0.76	69	15.20 \pm 8.39	<0.01**
Prosocial	Baseline	223	15.58 \pm 11.60		186	11.78 \pm 9.86	
	26 weeks	78	15.55 \pm 10.13	0.51	67	14.04 \pm 10.96	0.01*
	52 weeks	80	17.71 \pm 10.45	0.43	69	15.80 \pm 11.10	<0.01**
Employment/ Occupation	Baseline	216	4.83 \pm 3.43		182	3.88 \pm 2.84	
	26 weeks	76	4.95 \pm 3.22	0.34	62	4.40 \pm 3.57	0.06
	52 weeks	79	5.30 \pm 3.28	0.26	65	5.02 \pm 3.56	<0.01**

* $p<0.05$, ** $p<0.01$. p-values are computed from Wilcoxon signed rank test (compared to baseline)

Table 2. Comparison of the mean change of the self-reported version of the Korean-Social Functioning Scale scores between patients in the first episode and patients having multi-episodes over 52 weeks of aripiprazole treatment (last observation carried forward)

Items	Visit	The First episode			Multi-episodes			p-value
		N	Mean	SD	N	Mean	SD	
Total	Baseline	81	111.88	26.77	134	103.81	30.35	
	26 weeks	21	105.33	33.36	55	107.29	29.32	0.87
	52 weeks	22	112.05	34.77	57	112.37	29.63	0.70
Social engagement/ withdrawal	Baseline	84	9.71	2.37	140	8.98	3.03	
	26 weeks	23	10.26	2.34	55	10.00	2.66	0.52
	52 weeks	23	10.43	2.31	57	10.60	2.63	0.70
Interpersonal behavior	Baseline	84	6.40	1.91	140	5.71	2.50	
	26 weeks	23	6.17	2.17	55	5.98	2.75	1.00
	52 weeks	23	6.17	2.01	57	6.33	2.42	0.84
Independence- performance	Baseline	83	23.67	8.13	140	22.33	7.91	
	26 weeks	23	21.17	9.77	55	22.53	8.82	0.75
	52 weeks	23	22.30	10.19	57	23.53	8.49	0.94
Independence- competence	Baseline	84	33.74	5.38	140	30.84	8.08	
	26 weeks	23	31.04	10.89	55	31.91	7.47	0.03*
	52 weeks	23	32.30	10.20	57	31.95	7.77	0.09
Recreation	Baseline	83	16.82	6.89	139	16.45	7.84	
	26 weeks	23	16.00	8.02	55	15.78	7.46	0.87
	52 weeks	23	17.78	8.98	57	16.58	8.28	0.69
Prosocial	Baseline	83	16.93	10.96	140	14.78	11.93	
	26 weeks	23	14.48	10.00	55	16.00	10.24	0.71
	52 weeks	23	17.17	11.06	57	17.93	10.28	0.92
Employment/ Occupation	Baseline	81	4.51	2.50	135	5.03	3.89	
	26 weeks	21	4.57	3.46	55	5.09	3.15	0.90
	52 weeks	22	4.91	3.37	57	5.46	3.26	0.87

*p<0.05. p-values are computed from Wilcoxon rank sum test

의 평균값= 31.91, p=0.03)를 제외하고 나머지 모든 항목에서 양군간에 통계적으로 유의미한 차이가 없었다.

2) 정서 평가의 변화

긍정 정서 척도 점수와 정서 평가 척도 점수는 변화가 없었으나, 부정 정서 척도 점수(p<0.01)와 정서 조절 능력 척도 점수(p<0.01)는 유의미한 호전을 보였다(그림 1). 각 척도별로 유의미한 호전을 보인 세부 항목은 부정 정서 중 불안(p<0.01), 우울(p<0.01), 분노(p<0.01)의 4가지 하위 항목 모두에서, 그리고 정서 조절 척도 중에서 공격성 통제 항목(p<0.01)이었다. 26주째부터 연구 시작 시점보다 통계적으로 의미있는 호전을 보였고, 52주째에도 26주째와 비슷하게 유지되었다.

초발군(23명)과 재발군(53명)을 비교할 때, 52주째에 재발군이 초발군에 비해 정서조절능력 중 총점(p=0.04)과 정서개선(p=0.02) 항목에서 유의미한 호전을 보였다.

3) 증상의 호전

52주간의 APLUS 연구²⁰⁾에 따르면, PANSS 총점, 양성증상, 음성증상 점수가 연구 시작 시점과 비교하여 aripiprazole 투여 후 26, 52주에 모두 통계적으로 의미있는 호전(p<0.01)을 보였다.

4) 증상과 사회적 기능 척도와의 상관관계

52주째 PANSS 총점 및 하위항목과 친지용 사회적 기능 척도에서 모든 항목에서 통계적으로 의미있는 상관관

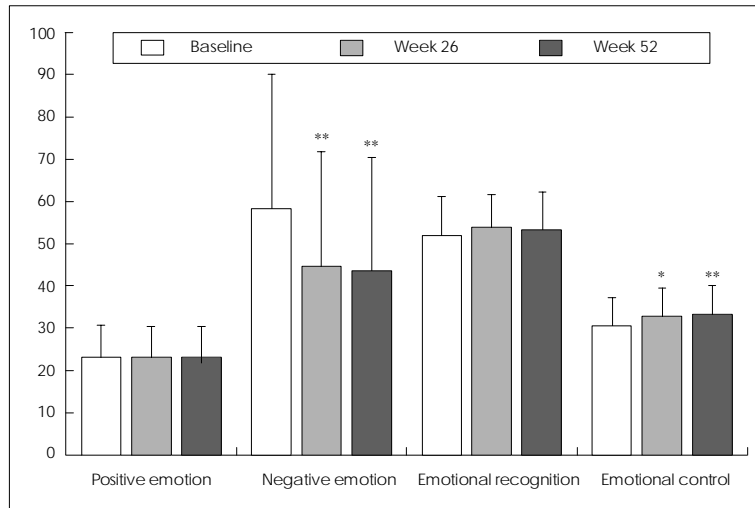


Figure 1. The mean change of the Emotion Assessment scores over 52 weeks of aripiprazole treatment (last observation carried forward). p-values are computed from Wilcoxon signed rank test (compared to baseline). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Table 3. Pearson correlations between clinical symptom scores and the informant-reported version of the Korean-Social Functioning Scale (SFS-K) scores at week 52 of aripiprazole treatment

SFS-K (informant-reported)	PANSS total	PANSS positive	PANSS negative	PANSS general	CGI-S
Total	-0.55**	-0.52**	-0.52**	-0.46**	-0.59**
Social engagement/Withdrawal	-0.53**	-0.48**	-0.54**	-0.43**	-0.44**
Interpersonal behavior	-0.45**	-0.38**	-0.50**	-0.37**	-0.46**
Independence-performance	-0.40**	-0.37**	-0.42**	-0.34**	-0.46**
Independence-competence	-0.44**	-0.40**	-0.44**	-0.36**	-0.46**
Recreation	-0.43**	-0.36**	-0.46**	-0.35**	-0.39**
Prosocial	-0.44**	-0.40**	-0.44**	-0.36**	-0.44**
Employment/occupation	-0.49**	-0.45**	-0.46**	-0.43**	-0.41**

** $p < 0.01$. SFS-K : the Korean-Social Functioning Scale, PANSS : the Positive and Negative Symptom Scale, CGI-S : the Clinical Global Impression-Severity of Illness

계를 가지며, 상관계수는 중간 정도로 나타났다(PANSS 총점과 SFS-K 총점의 $r = -0.55$, $p < 0.01$; 표 3). SFS-K 총점의 경우, PANSS 하위항목에서는 PANSS 음성 증상과 사회적 기능 척도와의 관련성($r = -0.52$, $p < 0.01$)이 가장 높았으나, PANSS 양성증상에서의 상관계수도 비슷하였다($r = -0.52$, $p < 0.01$). PANSS 총점과의 관계에서 세부 항목별로는 철퇴/사회적 연대($r = -0.53$, $p < 0.01$), 고용/직업($r = -0.49$, $p < 0.01$), 대인 의사소통($r = -0.45$, $p < 0.01$), 친사회성($r = -0.44$, $p < 0.01$) 등의 순서로 상관계수 값이 높았다. PANSS 음성증상과 양성증상에서도 대체적으로 비슷한 경향을 보였다. 환자용 사회적 기능 척도에서도 유사한 결과가 나왔으나 상관계수 값은 친지용보다 낮았다.

CGI-심각도의 경우에도 사회적 기능 척도의 모든 항목에서 유의미한 상관성(SFS-K 총점의 경우, $r = -0.59$, $p < 0.01$)을 보였다.

고 찰

52주간 전향적, 개방형으로 시행된 이번 연구에서 aripiprazole을 장기적으로 투여했을 때 증상의 호전²⁰⁾뿐만 아니라 사회적 기능과 정서 상태의 향상도 관찰되었다. 한국판 사회적 기능 척도로 측정된 사회적 기능에서 52주째 모든 항목에서 유의미한 호전을 보였다.

친지용 사회적 기능 척도에서 26주째 방문시 철퇴/사회적 연대, 독립성, 친사회성 항목의 점수가 상승하고 52

주제에는 점수가 추가적으로 더 상승하는 것으로 보아, 사회적 기능의 향상은 단기간에만 국한된 것이 아니라 장기간에 걸쳐 점진적으로 나타나는 것으로 추측할 수 있다. 이를 보다 명확히 검증하기 위해서는 aripiprazole 단기 투여군과 장기 투여군의 비교 등의 연구가 뒷받침되어야 하지만, 이미 실제 임상에서 정신분열병의 재발을 막기 위해서 항정신병약물을 장기 유지하는 것이 가장 효과적인 전략으로 쓰이고 있기 때문에, 이번 연구로 aripiprazole을 유지 약물로 쓸 경우 증상의 호전과 아울러 사회적 기능의 향상을 지속적으로 기대할 수 있겠다.

철퇴/사회적 연대, 독립성-능력, 독립성-수행, 친사회성 항목은 26주째부터 유의미한 상승을 보였다. 또한 상대적으로 호전 정도가 적었던 환자용 사회적 기능 척도에서도 유의미한 호전을 보인 것이 철퇴/사회적 연대 항목이었다. 내용상으로 철퇴/사회적 연대는 사회적 위축이나 동기 저하 등의 음성증상과 밀접히 관련되어 있고, 독립성은 스스로 일상생활을 영위할 수 있는 능력 및 실제 정도를 반영하는 것이다. 따라서 상기 항목들이 고용/직업이나 대인관계소통 등 보다 복잡한 사회적 기능을 반영하는 항목에 비해서 급성기 증상의 호전과 함께 가장 빠르게 기대할 수 있는 항목이라 할 수 있다. clozapine에 aripiprazole을 병합하는 치료로 1개월 안에 사회적 위축, 정동 둔화 등의 음성증상의 호전을 보였다는 Clarke 등³²⁾의 보고와 같은 맥락의 현상으로 보인다.

사회적 기능 척도 결과를 초발군과 재발군으로 나누어서 분석했을 때 유의미한 차이를 보이지 않았다. 연구 시작 시점에서는 예상대로 초발군의 사회적 기능 점수가 재발군보다 높았으나 두 군의 호전 정도는 유의미한 차이가 없는 것으로 나타났다. 상기 결과를 증상의 변화와 비교해보면, PANSS총점과 PANSS 양성증상은 초발군이 재발군보다 유의미하게 더 호전되지만, 음성증상의 호전 정도는 비슷했다. 음성증상과의 사회적 기능의 상관관계가 양성증상보다 높다면 이로써 설명이 가능하겠지만, 상관관계가 비슷하게 나왔고, 또한 전체 환자군에서 나타났던 호전이 초발군과 재발군으로 층화분석했을 때 사라지는 것은 대상군 수의 부족으로 인해서 효과의 크기를 통계적으로 비교하기가 유효하지 않기 때문으로 사료된다.

세부적으로 사회성 기능 척도에서 환자용보다 친지용 척도에서 더 많은 항목에서 점수의 유의미한 변화를 보였

다. 일반적으로 SFS 에서 환자용과 친지용 점수의 상관성은 높은 편이지만,^{21,23,33)} 독립성-능력 등 일부 항목에서는 환자가 친지보다 점수를 보다 높게 평가하는 경향이 있고, 환자의 증상 여부나 보고 당시의 기분 상태 등에 의해 영향을 받을 수 있다고 알려져 있다.^{23,33)} 따라서, 이번 연구에서 친지용 척도에서 유의미한 호전이 더 많았다는 것은 aripiprazole 투여로 인한 사회적 기능 변화의 더 신뢰성 있는 결과가 된다.

사회적 기능과 PANSS, CGI-S와의 상관성을 분석했을 때, 상관성은 있으나 그 정도는 중간 정도로 나타났는데, 이는 증상을 평가한 척도가 다르기는 하나 SFS와 증상과의 상관관계를 분석한 Birchwood의 연구²¹⁾와 비슷한 결과이다. 이는 사회적 기능의 호전이 단순히 증상의 호전만으로 설명되지 않는다는 기존의 연구 결과를 뒷받침하고 있다. 앞서 서론에서 언급했듯이 사회적 기능은 양성, 음성 증상뿐만 아니라 인지기능, 동반된 우울증, 신체외로 증상 등 약물치료와 관련된 요소들과 환자의 나이, 병전기능, 지능, 유병기간, 사회적 변수 등 여러 요소들이 영향을 주는 복합적인 인자이다. 이번 연구에서 인지기능의 변화나 환자의 병전기능이나 지능 등을 함께 측정하지 못하여 aripiprazole이 어떤 기전으로 사회적 기능의 향상에 영향을 주는가를 분석하지 못하는 것이 제한점으로 남는다. 또, 비록 측정 항목의 제한은 있으나, aripiprazole이 양성증상 및 음성증상의 효과적인 조절, 불안, 공격성 등의 부정적 정서의 호전, 낮은 EPS 출현빈도¹⁵⁾ 등이 사회적 기능의 향상에 직접적으로 긍정적인 영향을 미쳤을 거라 추측된다. 또한 체중증가, 진정작용 등의 부작용의 출현빈도가 낮아서 우수한 내약성^{16,17)}을 보이는 것도 결과적으로 증상의 장기적인 조절과 입원 및 기능 저하의 예방으로 사회적 기능의 향상에 간접적인 영향을 줄 수 있으리라 보인다.

또한 Kern 등¹⁸⁾의 연구에서 aripiprazole이 인지기능에 미치는 효과가 olanzapine과 비슷했다는 점을 고려할 때 인지기능의 향상으로 인한 영향도 생각해 볼 수 있다. 향후 어떤 기전으로 aripiprazole의 투여가 사회적 기능의 호전을 가져오는지에 대해서는 인지기능 등 관련된 여러 항목들의 종합적인 평가 및 분석이 필요하리라 생각된다.

PANSS 세부항목과 사회적 기능과의 상관관계를 보면

음성증상과 양성증상이 비슷한 정도로 사회적 기능과 관련성을 갖고 있다. 이전의 연구에서 환자의 삶의 질에 음성증상과 양성증상이 모두 관련되어 있고, 특히 환자의 주관적인 안녕감에는 현실검증력의 장애가 음성증상보다 더 관련이 높았다는 보고³⁴⁾에서 보듯이 환자의 사회적 기능의 호전에는 음성증상뿐만 아니라 양성증상의 효과적인 조절 또한 중요하다는 것을 시사한다.

정서평가에서는 불안, 우울, 분노 등의 부정적 정서의 호전과 공격성 통제의 향상을 보였고, 26주째에 나타나서 52주까지 비슷한 상태가 유지되는 양상을 보였다. 이는 정신병적 증상과 많이 연관된 항목으로 증상의 호전과 관련 있을 것으로 보이며, 급성기 치료로 양성증상이 호전되면서 함께 좋아졌을 가능성이 있다. aripiprazole이 불안과 우울 등의 상태를 호전시키는 데 더 특이적인 역할을 할 가능성도 있으나 이상의 척도로는 결론을 내리기 어렵다.

이번 연구의 제한점으로 연구 참여자들 가운데서 3분의 2 정도의 환자들만 사회적 기능 평가가 되어 있어서 편견 오차의 가능성이 있다는 점, 또한 장기간의 추적 관찰 중에 탈락된 환자들 수 상당수 있었다는 점을 들 수 있다. 또한 위약이나 기존의 항정신병약물을 투여한 대조군이 없는 개방형 연구였고, 치료 시작 전에 환자의 병전 기능, 교육수준, 전구기 기간이나 IQ에 대한 조사 및 보정이 없어서 교란효과를 가능성을 완전히 배제하지 못했다. 또한 약물치료로 호전될 수 있고, 사회적 기능과 관련되었다고 알려진 인지기능에 대한 평가가 없어서 aripiprazole이 어떤 기전을 통해 사회적 기능을 호전시키는 지 알아내는 데에 한계가 있었다.

요 약

이번 연구는 정신분열병 환자들을 대상으로 52주간 실시한 전향적, 개방적 임상 연구로, 단일군 연구라는 한계점은 있으나, aripiprazole을 정신분열병 환자에게 장기적으로 투여했을 때 임상적인 증상뿐 아니라 사회적 기능 및 정서적 기능이 향상될 수 있음을 시사한다.

중심 단어 : 아리피프라졸 · 정신분열병 · 사회적 기능 · 장기치료.

참고 문헌

- 1) American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, American Psychiatric Press, Washington DC; 1994.
- 2) Bellack AS, Morrison RL, Wixted JT, Mueser KT. *An analysis of social competence in schizophrenia*. Br J Psychiatry 1990; 156:809-818.
- 3) Mueser KT, Bellack AS, Morrison RL, Wixted JT. *Social competence in schizophrenia: premorbid adjustment, social skill, and domains of functioning*. J Psychiatr Res 1990; 24:51-63.
- 4) Cohen AS, Forbes CB, Mann MC, Blanchard JJ. *Specific cognitive deficits and differential domains of social functioning impairment in schizophrenia*. Schizophr Res 2006; 81:227-238.
- 5) Dickinson D, Bellack AS, Gold JM. *Social/communication skills, cognition, and vocational functioning in schizophrenia*. Schizophr Bull 2007; 33: 1213-1220.
- 6) Hofer A, Rettenbacher MA, Widschwendter CG, Kemmler G, Hummer M, Fleischhacker WW. *Correlates of subjective and functional outcomes in outpatient clinic attendees with schizophrenia and schizoaffective disorder*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2006; 256:246-255.
- 7) Burton S. *Symptom domains of schizophrenia: the role of atypical antipsychotic agents*. J Psychopharmacol 2006; 20:6-19.
- 8) Keefe RS, Sweeney JA, Gu H, Hamer RM, Perkins DO, McEvoy JP, et al. *Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison*. Am J Psychiatry 2007; 164: 1061-1071.
- 9) Ciudad A, Olivares JM, Bousoño M, Gomez JC, Alvarez E. *Improvement in social functioning in outpatients with schizophrenia with prominent negative symptoms treated with olanzapine or risperidone in a 1 year randomized, open-label trial*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006; 30: 1515-1522.
- 10) Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, et al. *Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors*. J Pharmacol Exp Ther 2002; 302:381-389.
- 11) Hirose T, Kikuchi T. *Aripiprazole, a novel antipsychotic agent: dopamine D2 receptor partial agonist*. J Med Invest 2005; 52 (Suppl):284-90.
- 12) Lieberman JA. *Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic*. CNS Drugs 2004; 18:251-267.
- 13) Keck PE, Jr., McElroy SL. *Aripiprazole: a partial dopamine D2 receptor agonist antipsychotic*. Expert Opin Investig Drugs 2003; 12:655-662.
- 14) Sullivan G, Bienroth M, Jones M, Millar H, Ratna L, Taylor D. *Practical prescribing with aripiprazole in schizophrenia: consensus recommendations of a UK multidisciplinary panel*. Curr Med Res Opin 2007; 23:1733-1744.
- 15) Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbroff DL, et al. *Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder*. J Clin Psychiatry 2002; 63:763-771.
- 16) Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, Carson WH, Ali M, et al. *Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia*. Int J Neuropsychopharmacol 2003; 6:325-337.
- 17) Cassano GB, Fagiolini A, Lattanzi L, Monteleone P, Ntoli C, Sacchetti E, et al. *Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: a consensus report produced by schizophrenia experts in Italy*. Clin Drug Invest 2007; 27:1-13.
- 18) Kern RS, Green MF, Cornblatt BA, Owen JR, McQuade RD, Carson WH, et al. *The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine*. Psychopharmacology

- (Berl) 2006;187:312-320.
- 19) Choi JS, Kim DH, Kim YK, Kim JG, Bahk WM, Cyn JG, et al. Efficacy and safety of aripiprazole during acute treatment phase in patients with schizophrenia, schizophreniform disorder and schizoaffective disorder: an 8-week, prospective, open-label study. *Korean J Psychopharmacol* 2008;19:147-155.
 - 20) Jung MH, Kim YK, Kim CY, Pae CU, Youn T, Lee MS, et al. Efficacy and safety of long-term aripiprazole therapy in patients with schizophrenia, schizophreniform disorder, and schizoaffective disorder: a 52-week, prospective, open-label study. *Korean J Psychopharmacol* 2008;19:187-196.
 - 21) Birchwood M, Smith J, Cochrane R, Wetton S, Copestake S. The Social Functioning Scale: the development and validation of a new scale of social-adjustment for use in family intervention programs with schizophrenic-patients. *Br J Psychiatry* 1990;157:853-859.
 - 22) Burns T, Patrick D. Social functioning as an outcome measure in schizophrenia studies. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:403-418.
 - 23) Vazquez Morejon AJ, Jimenez G-Boveda R. Social Functioning Scale: new contributions concerning its psychometric characteristics in a Spanish adaptation. *Psychiatry Res* 2000;93:247-256.
 - 24) Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measure of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol* 1988;54:1063-1070.
 - 25) Lee HH, Kim EJ, Lee MH. A validation study of Korea Positive and Negative Affect Schedule: the PANAS Scales. *Korean J Clin Psychol* 2003;22:935-946.
 - 26) Derogatis LR. *SCL-90 (Revised) manual: I. Clinical psychosomatics research unit*. Baltimore: Johns Hopkins University School of Medicine;1977.
 - 27) Kim KI, Kim JH, Won HT. *Korean manual of Symptom Checklist-90-Revision*. Seoul: Jung Ang Juk Sung Publisher;1984.
 - 28) Salovey P, Mayer JD, Goldman S, Turvey C, Palfai T. Emotional attention, clarity and repair: exploring emotional intelligence using the Trait Meta-Mood Scale. In: Pennebaker JW editor. *Emotion, disclosure, and health*. Washington: American Psychological Association;1995.p.125-154.
 - 29) Lee SJ, Lee HK. The Research on the validation of the Trait Meta-Mood Scale: the domain exploration of the emotional intelligence. *Korean J Soc Pers Psychol* 1997;11:95-116.
 - 30) Roger D, Najarian B. The construction and validation of a new scale for measuring emotional control. *Pers Individ Dif* 1989;10:845-853.
 - 31) Yoon S. Influences of the affect infusion and affect control variables' judgement and problem solving (doctoral thesis). Seoul: Korea University; 2002.
 - 32) Clarke LA, Lindenmayer JP, Kaushik S. Clozapine augmentation with aripiprazole for negative symptoms. *J Clin Psychiatry* 2006;67:675-676.
 - 33) Dickerson FB, Ringel NB, Parente F. Ratings of social functioning in outpatients with schizophrenia: Patient self-report versus caregiver assessment. *Eval Program Plann* 1997;20:415-420.
 - 34) Norman RMG, Malla AK, McLean T, Voruganti LPN, Cortese L, McIntosh E, et al. The relationship of symptoms and level of functioning in schizophrenia to general wellbeing and the Quality of Life Scale. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102:303-309.